

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

(19) JAPANESE PATENT OFFICE (JP)

(12) Official Gazette for Unexamined Patent Applications (A)

(11) Japanese Unexamined Patent
Application (Kokai) No. 8-12560

(43) Disclosure Date: 16 January 1996

(51) Int.Cl. ⁶	Ident. Symbols	Internal Office Nos.	FI	Technology Indication
A61K 7/48				
7/00	K			
	X			
	U			
7/02	Z			

Request for Examination: Not yet requested Number of Claims: 3 FD (Total of 7 pages) Continued on last page

(21) Application No.: 6-168686	(71) Applicant: 000001959 Shiseido Company, Ltd. 5-5 Ginza 7-chome, Chuo-ku, Tokyo-to
(22) Application Date: 29 June 1994	(72) Inventor: Eiichiro Yagi c/o Research Laboratories Shiseido Company, Ltd. 1050 Nippa-cho, Kohoku-ku, Yokohama-shi, Kanagawa-ken
	(72) Inventor: Hisayuki Komazaki c/o Research Laboratories Shiseido Company, Ltd. 1050 Nippa-cho, Kohoku-ku, Yokohama-shi, Kanagawa-ken
	(72) Inventor: Yuki Shibata c/o Research Laboratories Shiseido Company, Ltd. 1050 Nippa-cho, Kohoku-ku, Yokohama-shi, Kanagawa-ken
	(74) Agent: Chieko Tateno, Patent Attorney Continued on last page

(54) Title of the Invention: A Topical Skin Agent

(57) [Abstract]

[Objective] To provide a topical skin agent that has superior effectiveness in color lightening and beautifying and whitening the skin in conditions of pigment deposition after sunburn, blotches, freckles and melasma and that is of superior safety.

[Structure] A topical skin agent in which an extract of Copaiba (scientific name: *Copaifera Leguminosae*) is compounded.

[Claims]

[Claim 1] A topical skin agent characterized in that an extract of Copaiba (scientific name: *Copaifera Leguminosae*) is compounded.

[Claim 2] A topical skin agent as described in Claim 1 in which the compounding quantity of the extract of Copaiba of this invention is 0.005 to 20.0 parts by weight.

[Claim 3] A topical skin agent as described in Claim 1 or 2 which is a beautifying and whitening agent.

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of Industrial Use] This invention relates to a topical skin agent that inhibits production of melanin and that is effective in the prevention and improvement of pigment deposition after sunburn and of blotches, freckles and melasma as a result of compounding the extract of Copaiba of this invention.

[0002]

[Prior Art and Problems the Invention is Intended to Solve] There are a number of points about the mechanism of development of skin blotches and other conditions that are unclear. In general, it is thought that the pigment melanin is formed because of hormone abnormalities and stimulation by ultraviolet rays from sunlight and that abnormal deposition of it in the skin occurs. The methods that are used for the treatment of these blotches and nevi include methods in which substances that inhibit melanin production, for example, in which large volumes of vitamin C are administered or glutathione is injected or methods in which kojic acid, L ascorbic acid and derivatives thereof (fatty acids, sulfuric acid, phosphoric acid esters, etc.), cysteine or glutathione or derivatives thereof are applied locally in the forms of ointments, creams and lotions. In Europe and the United States, hydroquinone preparations are used as medicinal drug products.

[0003]

[Problems the Invention Is Intended to Solve] However, these compounds, except for hydroquinone, manifest their effects extremely slowly, for which reason their beautifying and whitening effect is not always sufficient. On the other hand, the effect of hydroquinone appears for a time. However, because sensitization occurs to it, its use is generally not permitted. Accordingly, in order to increase its safety, attempts have been made to convert it to a monoester of a higher fatty acid or to an alkyl monoether (Japanese Patent

Application Early Disclosure No. 58-154507 [1983]). However, because esters are broken down by hydrolytic enzymes in the body, it is hard to say that they are safe. Further, ethers have not been found to be satisfactory in terms of safety.

[0004]

[Means for Solving the Problems] Therefore, the inventors studied the effects of a wide range of substances in inhibiting melanin production for the purpose of solving these problems. As a result, they perfected this invention by discovering that extracts of Copaiba (scientific name: *Copaifera Leguminosae*) have a melanin production inhibiting action. There have been no reports on the melanin production inhibiting action of extracts of Copaiba and nothing whatsoever is known about their application in beautifying and whitening agents. The inventors perfected this invention on the basis of the information described above.

[0005] Specifically, this invention is a topical skin agent characterized in that an extract of Copaiba (scientific name: *Copaifera Leguminosae*) is compounded in it.

[0006] We shall now present a detailed description of the structure of this invention. Copaiba, which is used in this invention, is a plant that grows in arid meadows and pastures in the Andes. The extracts that are used in this invention are obtained by immersing the entire Copaiba plant, including the leaves, stems and fruit of the plant, in an extraction solvent and subjecting them to heating and refluxing, after which the product is filtered and concentrated. Any extraction solvent may be used as long as it is a solvent that is ordinarily used in extraction. In particular, organic solvents including alcohols such as methanol and ethanol, water-containing alcohols and acetone and ethyl acetate can be used individually or in combination.

[0007] The quantity of Copaiba extract compounded in this invention is 0.005 to 20.0 weight %, and, preferably, 0.01 to 10.0 weight %, as dry matter in the total quantity of topical agent. When it is less than 0.005 weight %, the effect of this invention is not sufficiently manifested. When it exceeds 20.0 weight %, it is difficult to prepare the agent. This is not desirable. Moreover, there is no further increase in effect as the amount compounded increases over 10.0 weight %.

[0008] In addition to the aforementioned essential components, components that are ordinarily used in topical skin agents such as cosmetic drug products and medicinal drug products, for example, other beautifying-whitening agents, moisturizing agents, antioxidants, oleaginous components, ultraviolet ray absorbers, surfactants, thickeners, alcohols, powdered components, colorants, aqueous components, water and various types

of skin nutrients can be compounded appropriately as required in the skin topical agent of this invention.

[0009] In addition, metal blocking agents such as disodium edetate, trisodium edetate, sodium citrate, sodium polyphosphate, sodium metaphosphate and gluconic acid, drug preparations of caffeine, tannin, verapamil, tranexamic acid and derivatives thereof, licorice extracts, grabrizine [phonetic*], hot water extract of fire thorn fruit, various raw drugs, tocopherol acetate and glycyrrhizinic acid and derivatives or salts thereof, beautifying-whitening agents such as vitamin C, magnesium ascorbate phosphate, ascorbic acid glucoside, arbutin and kojic acid and saccharides such as glucose, fructose, mannose, sucrose and trehalose can be compounded appropriately.

[0010] The topical skin agent of this invention may be any type of preparation as long as it is one conventionally used for topical skin agents, including, for example, an ointment, a cream, an emulsion, a lotion, a pack or a bathing agent.

[0011] Next we shall describe this invention in greater detail by means of examples. However, this invention is not limited by them. The quantities compounded are weight %. Prior to presenting the examples, we shall describe the methods of testing for the melanin inhibiting effect and the beautifying-whitening effect of the plant extracts of this invention.

[0012] Test Methods and Results Thereof

1. Preparation of test materials

50 g of the stems and branches of Copaiba were immersed for 1 week at room temperature in ethanol, the extract solution was concentrated and 11.5 g of ethanol extract was obtained. This extract was dissolved in 1% DMSO, the solution was diluted to adjust its concentration and the following tests were performed using this solution.

[0013] 2. Cell culture method

Cultured cells of B16 melanoma of mouse origin were used. They were cultured in Eagle's MEM culture medium containing 10% FBS and theophylline (0.09 mg/ml) at 37°C in a CO₂ incubator (95% air, 5% carbon dioxide). After culturing for 24 hours, test material solution was added to give a final concentration (converted concentration for dry extract) of 10⁻² to 10⁻⁵ weight % and culturing was continued for an additional 3 days. Visual evaluations of the quantity of melanin production and determinations of tyrosinase inhibiting effect were made by the methods described below.

[0014] 3. Visual determination of melanin quantity

A diffusion plate was placed on the cover of the well plate, the quantity of melanin inside the cells was observed with an invert microscope and a comparison

was made with the case of a test material (reference) to which Copaiba extract had not been added. Table 1 shows the results. As the reference example, the same test as described above was performed with Lamium sp. [dead nettle] (Labiatae, genus Lamium), which is known to have a melanin production inhibiting action. The results are also shown in Table 1. In the table, toxicity indicates cytotoxicity.

[0015] < Evaluation Criteria >

O: white (quantity of melanin)

Δ somewhat white (quantity of melanin)

X: reference (quantity of melanin)

[0016]

[Table 1]

Test	Melanin Production Visual Evaluation			
	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻²
Tyrosinase Activity Inhibition Rate (%)				
Concentration (weight %)	x	x	x	o
Copaiba extract	x	x	x	x
Lamium extract				

[0017] 4. Beautifying-whitening Effect Test

[Test Method] Skin on the inner side of the upper arm of 40 subjects who had been exposed to summer sunlight for 4 hours (two hours a day, two days) was the object of the test. Each test material was applied once in the morning and evening over a four week period from day 5 after the day of exposure to the sunlight. The panel was divided into groups of 8 subjects, to give 5 groups and the tests were conducted with the formulation indicated below.

(Alcohol phase)

95% ethyl alcohol	55.0 weight %
Polyoxyethylene (25 mol) hardened	
castor oil ether	2.0
Antioxidant - preservative	suitable quantity
Fragrances	suitable quantity

Drug (shown in Table 2)

(Aqueous phase)

Glycerol	5.0
Sodium hexametaphosphate	suitable quantity
Ion exchange water	Remainder

*[Translator's Note: Transliterated phonetically from the Japanese. As such, the source may differ from other transiterations.]

<Preparation Method> The aqueous phase and the alcohol phase were prepared separately, after which the two were mixed and solubilized.

[0018] Evaluation method. The color lightening effect after use was evaluated on the basis of the following evaluation criteria.

< Evaluation criteria >

⊙ Case in which marked effectiveness and effectiveness was exhibited in more than 80% of the test subjects

○ Case in which marked effectiveness and effectiveness was exhibited in 50% to 80% of the test subjects

△ Case in which marked effectiveness and effectiveness was exhibited in 30% to 50% of the test subjects

X Case in which marked effectiveness and effectiveness was exhibited in less than 30% of the test subjects

[0019] Test materials comprised of the compounding compositions indicated in the test methods described above and the whitening-beautifying effects as presented in Table 2 were compared. The results are shown in Table 2.

[0020]
[Table 2]

Drug	Compounded Amount (weight %)	Effectiveness
Nothing added	-	X
Hydroquinone	1.0	△
Copaiba extract	0.1	○
Copaiba extract	1.0	○
Copaiba extract	10.1	⊙

[0021] The Copaiba extracts in Table 2 were obtained by heating reduction of the entire plant in ethanol, after which the material was filtered, concentrated and dried.

[0022] As should be clear from Table 2, the effects after exposure to sunlight were found to be that addition of Copaiba extract prevented excessive deposition of melanin pigment and prevented development of black color.

[0023]

Example 1, Cream

(Formulation)

Stearic acid	5.0 weight %
Stearyl alcohol	4.0

Isopropyl myristate	18.0
Glycerol monostearic acid esters	3.0
Propylene glycol	10.0
Copaiba methanol extract	0.01
Potassium hydroxide	0.2
Sodium hydrogensulfite	0.01
Preservative	suitable quantity
Fragrances	suitable quantity
Ion exchange water	remainder

(Preparation Method) Propylene glycol, Copaiba methanol extract and potassium hydroxide were added to and dissolved in ion exchange water and the solution was heated and maintained at 70°C (aqueous phase). The other constituents were mixed, fused by heating and maintained at 70°C (oleaginous phase). The oleaginous phase was gradually added to the aqueous phase, and, after addition of the total quantity had been completed, that temperature was maintained for a short period, with a reaction being brought about. Following that, it was uniformly emulsified with an homogenizer and was cooled to 30°C while it was being thoroughly stirred.

[0024]

Example 2; Cream

(Formulation)

Stearic acid	2.0 weight %
Stearyl alcohol	7.0
Hydrogenated lanolin	2.0
Squalane	5.0
2-octyl dodecyl alcohol	6.0
Polyoxyethylene (25 mol) cetyl alcohol ether	3.0
Glycerol monostearic acid ester	2.0
Propylene glycol	5.0
Copaiba ethanol extract	0.05
Sodium hydrogensulfite	0.03
Ethylparaben	0.3
Fragrances	suitable quantity
Ion exchange water	remainder

(Preparation Method) Propylene glycol was added to ion exchange water, heated and maintained at 70°C (aqueous phase). The other constituents were mixed, heated, fused and maintained at 70°C (oleaginous phase). The oleaginous phase was added to the aqueous phase, preparatory emulsification and then uniform emulsification were performed with an homogenizer, after which the product was cooled to 30°C as it was being thoroughly stirred.

[0025]

Example 3; Cream

(Formulation)

Solid paraffin	5.0 weight %
Beeswax	10.0

Vaseline	15.0
Liquid paraffin	41.0
Glycerol monostearic acid ester	2.0
Polyoxyethylene (20 mol) sorbitan monolauric acid ester	2.0
Soap powder	0.1
Borax	0.2
Copaiba acetone extract	0.05
Copaiba ethanol extract	0.05
Sodium hydrogensulfite	0.03
Ethylparaben	0.3
Fragrances	suitable quantity
Ion exchange water	remainder

(Preparation Method) Soap powder and borax were added to the ion exchange water and they were heated, fused and maintained at 70°C (aqueous phase). The other constituents were mixed, heated and fused and maintained at 70°C (oleaginous phase). The oleaginous phase was added to the aqueous phase as the materials were being stirred and a reaction was performed. After the reaction was completed, the product was uniformly emulsified with an homogenizer. After emulsification, it was cooled to 30°C as it was being stirred.

[0026]

Example 4; Emulsion

(Formulation)

Stearic acid	2.5 weight %
Cetyl alcohol	1.5
Vaseline	5.0
Liquid paraffin	10.0
Polyoxyethylene (10 mol) monooleic acid ester	2.0
Polyethylene glycol 1500	3.0
Triethanolamine	1.0
Carboxyvinyl polymer	0.05
(brand name: Carbopol, B.F. Goodrich Chemical Company)	
Copaiba ethyl acetate ester extract	0.01
Sodium hydrogensulfite	0.01
Ethylparaben	0.3
Fragrances	suitable quantity
Ion exchange water	remainder

(Preparation Method) Carboxyvinyl polymer was dissolved in a small quantity of ion exchange water (Phase A). Polyethylene glycol 1500 and triethanolamine were added to the remaining ion exchange water and they were heated and fused and maintained at 70°C (aqueous phase). The other constituents were heated and fused and maintained at 70°C (oleaginous phase). The oleaginous phase was added to the aqueous phase and preliminary emulsification was performed. Phase A was added and uniform emulsification was performed with an homogenizer. After emulsification, the product was cooled to 30°C as it was being stirred.

[0027]

Example 5; Emulsion

(Formulation)

Microcrystalline wax	1.0 weight %
Beeswax	2.0
Lanolin	20.0
Liquid paraffin	10.0
Squalane	5.0
Sorbitan sesquioleic acid ester	4.0
Polyoxyethylene (20 mol) sorbitan monooleic acid ester	1.0
Propylene glycol	7.0
Copaiba acetone extract	10.0
Sodium hydrogensulfite	0.01
Ethylparaben	0.3
Fragrances	suitable quantity
Ion exchange water	remainder

(Preparation Method) Propylene glycol was added to the ion exchange water, heated and maintained at 70°C (aqueous phase). The other constituents were mixed and heated and fused and maintained at 70°C (oleaginous phase). Water was gradually added as the oleaginous phase was being stirred and uniform emulsification was performed with an homogenizer. After emulsification, the product was cooled to 30°C as it was being stirred.

[0028]

Example 6; Jelly

(Formulation)

95% Ethyl alcohol	10.0 weight %
Dipropylene glycol	15.0
Polyoxyethylene (50 mol) oleyl alcohol ether	2.0
Carboxyvinyl polymer	1.0
(brand name: Carbopol 940, B.F. Goodrich Chemical Company)	
Sodium hydroxide	0.15
L-arginine	0.1
Copaiba 50% ethanol aqueous solution extract	7.0
Sodium 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone sulfonate	0.05
Ethylenediamine tetraacetate	
trisodium 2-hydrate	0.05
Methylparaben	0.2
Fragrances	suitable quantity
Ion exchange water	remainder

(Preparation Method) Carbopol 940 was dissolved uniformly in ion exchange water. Separately, Copaiba 50% ethanol aqueous solution extract and polyoxyethylene (50 mol) oleyl alcohol ether were dissolved in 95% ethanol and the solution was added to the aqueous phase. Next, the other constituents were added, after which neutralization and thickening were

effected in sodium hydroxide and L-arginine.

[0029]

Example 7; Beauty solution

(Formulation)

(Phase A)

Ethyl alcohol (95%)	10.0 weight %
Polyoxyethylene (20 mol) octyl dodecanol	1.0
Pantothenyl ethyl ether	0.1
Copaiba methanol extract	1.5
Methylparaben	0.15

(Phase B)

Potassium hydroxide	0.1
---------------------	-----

(Phase C)

Glycerol	5.0
Dipropylene glycol	10.0
Sodium hydrogensulfite	0.03
Carboxyvinyl polymer	0.2
(brand name: Carbopol 940, B.F. Goodrich Chemical Company.)	
Purified water	remainder

(Preparation Method) Phase A and phase C were dissolved uniformly and phase A was added to phase C and solubilized. Next, phase B was added, after which filling was performed.

[0030]

Example 8; Pack

(Formulation)

(Phase A)

Dipropylene glycol	5.0 weight %
Polyoxyethylene (60 mol) hardened castor oil	5.0

(Phase B)

Copaiba methanol extract	0.01
Olive oil	5.0
Tocopherol acetate	0.2
Ethylparaben	0.2
Fragrances	0.2

(Phase C)

Sodium hydrogen sulfite	0.03
Polyvinyl alcohol	13.0
(degree of saponification, 90; degree of polymerization, 2,000)	
Ethanol	7.0
Purified water	remainder

(Preparation Method) Phase A, phase B and phase C were dissolved uniformly and phase B was added to

phase A and solubilized. Next, this product was added to phase C, after which filling was performed.

[0031]

Example 9; Solid foundation

(Formulation)

Talc	43.1 weight %
Kaolin	15.0
Sericite	10.0
Zinc white	7.0
Titanium dioxide	3.8
Yellow iron oxide	2.9
Black iron oxide	0.2
Squalane	8.0
Isostearic acid	4.0
Monooleic acid POE sorbitan	3.0
Isocetyl octanoate	2.0
Copaiba ethanol extract	1.0
Preservative	suitable quantity
Fragrances	suitable quantity

(Preparation Method) The powdered constituents from the talc to the black iron oxide were thoroughly mixed with a blender, the oleaginous constituents from squalane to isocetyl octanoate, the Copaiba ethanol extract, the preservative and the fragrances were added and thoroughly kneaded in, after which filling and molding were performed.

[0032]

Example 10; Emulsified foundation (cream type)

(Formulation)

(Powder components)

Titanium dioxide	10.3 weight %
Sericite	5.4
Kaolin	3.0
Yellow iron oxide	0.8
Red iron oxide	0.3
Black iron oxide	0.2

(Oleaginous phase)

Decamethyl cyclopentasiloxane	11.5
Liquid paraffin	4.5
Polyoxyethylene modified dimethyl polysiloxane	4.0

(Aqueous phase)

Purified water	50.0
1,3-butylene glycol	4.5
Copaiba ethanol extract	1.5
Sorbitan sesquioleic acid ester	3.0
Preservative	suitable quantity
Fragrances	suitable quantity

(Preparation Method) The aqueous phase was heated and stirred, after which the powdered constituents, which had been thoroughly mixed and pulverized, were added and the mixture was treated with an homogenizer. The oleaginous phase, which had been heated and mixed, was added and was treated with an homogenizer, after which the fragrances were added as the mixture was being stirred and was then cooled to room temperature.

[0033]

[Effect of the Invention] As has been described above, the topical skin agent of this invention is a topical skin agent that has a melanin production inhibiting action, that has superior effects in color lightening and beautifying-whitening of pigment deposition after sunburn, blotches, freckles and melasma and that exhibits excellent safety.

[matter below line on page (7)]

Continued from front page

(51)	Int.Cl. ⁶	Ident. Symbols	Internal Office Nos.	FI	Technology Indication
A61K	35/78	ADS	C 8217-4C		

(72) Inventor: Masako Naganuma
 c/o Shiseido Research Center
 Shiseido Company, Ltd.
 1050 Nippa-cho, Kohoku-ku, Yokohama-shi, Kanagawa-ken

(72) Inventor: Minoru Fukuda
 c/o Shiseido Research Center
 Shiseido Company, Ltd.
 1050 Nippa-cho, Kohoku-ku, Yokohama-shi, Kanagawa-ken

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-12560

(43) 公開日 平成8年(1996) 1月16日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 7/48				
7/00	K			
	X			
	U			
7/02	Z			

審査請求 未請求 請求項の数 3 F D (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平6-168686	(71) 出願人	000001959 株式会社資生堂 東京都中央区銀座7丁目5番5号
(22) 出願日	平成6年(1994) 6月29日	(72) 発明者	八木 栄一郎 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株 式会社資生堂第一リサーチセンター内
		(72) 発明者	駒崎 久幸 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株 式会社資生堂第一リサーチセンター内
		(72) 発明者	芝田 由記 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株 式会社資生堂第一リサーチセンター内
		(74) 代理人	弁理士 館野 千恵子 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤

(57) 【要約】

【目的】 日焼け後の色素沈着・しみ・そばかす・肝斑等の淡色化、美白に優れた効果を有すると共に、安全性にも優れた皮膚外用剤を提供する。

【構成】 コバイバ (Copaiba、学名: Copaifera Leguminosae) の抽出物を配合する皮膚外用剤。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 コバイバ (*Copaiba*、学名: *Copaifera Leguminosae*) の抽出物を配合することを特徴とする皮膚外用剤。

【請求項2】 コバイバの抽出物の配合量が0.005～20.0重量%である請求項1記載の皮膚外用剤。

【請求項3】 美白用皮膚外用剤である請求項1または2記載の皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はコバイバ (*Copaiba*) の抽出物を配合する事により、メラニンの生成を抑制し、日焼け後の色素沈着・しみ・そばかす・肝斑等の予防および改善に有効な皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 皮膚のしみなどの発生機序については一部不明な点もあるが、一般には、ホルモンの異常や日光からの紫外線の刺激が原因となってメラニン色素が形成され、これが皮膚内に異常沈着するものと考えられている。このようなしみやあざの治療法にはメラニンの生成を抑制する物質、例えばビタミンCを大量に投与する方法、グルタチオン等を注射する方法、あるいはコウジ酸、L-アスコルビン酸およびその誘導体（脂肪酸、硫酸、リン酸エステルなど）、システインまたはグルタチオンとその誘導体などを軟膏、クリーム、ローションなどの形態にして、局所に塗布するなどの方法がとられている。欧米ではハイドロキノン製剤が医薬品として用いられている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 しかしこれらの化合物はハイドロキノンを除いてはその効果の発現がきわめて緩慢であるため、美白効果が必ずしも十分とはいえない。一方、ハイドロキノンについては、効果は一応認められているが、感作性があるために日本では一般には、使用が許可されていない。そこでその安全性を向上させるため高級脂肪酸のモノエステルやアルキルモノエーテルなどにする試み（特開昭58-154507号公報）がなされているが、エステル類は体内の加水分解酵素によって分解されるため必ずしも安全とはいえず、エーテル類も安全性の面で十分に満足するものが得られていない。

【0004】

【課題を解決するための手段】 そこで本発明者らはこれらの問題を解決するものとして広く種々の物質についてメラニン生成抑制効果を調べた結果、コバイバ (*Copaiba*、学名: *Copaifera Leguminosae*) の抽出物がメラニン生成抑制作用を有していることを見出し、本発明を完成するに至った。コバイバ (*Copaiba*) の抽出物のメラニン生成抑制作用等に関する報告はこれまでになく、美白剤への応用も全く知られていない。本

2

発明者らは上記知見に基づいて本発明を完成するに至った。

【0005】 すなわち本発明は、コバイバ (*Copaiba*、学名: *Copaifera Leguminosae*) の抽出物を配合することを特徴とする皮膚外用剤である。本発明における外用剤は、特に美白用皮膚外用剤であることを好適とする。

【0006】 以下、本発明の構成について詳述する。本発明に用いられるコバイバ (*Copaiba*) は、南アメリカ、特にアンデスなどの乾性草原、牧草などに生える植物である。本発明に用いられる抽出物は上記、葉と茎または果実等、コバイバ全草を抽出溶媒と共に浸漬または加熱還流した後、濾過し、濃縮して得られる。本発明に用いられる抽出溶媒は、通常抽出に用いられる溶媒であれば何でもよく、特にメタノール、エタノール等のアルコール類、含水アルコール類、アセトン、酢酸エチルエステル等の有機溶媒を単独あるいは組み合わせて用いることができる。

【0007】 本発明におけるコバイバ抽出物の配合量は、外用剤全量中、乾燥物として0.005～20.0重量%、好ましくは0.01～10.0重量%である。0.005重量%未満であると、本発明という効果が十分に発揮されず、20.0重量%を超えると製剤化が難しいので好ましくない。また、10.0重量%以上配合してもさほど大きな効果の向上はみられない。

【0008】 また、本発明の皮膚外用剤には、上記必須成分以外に、通常化粧品や医薬品等の皮膚外用剤に用いられる成分、例えば、その他の美白剤、保湿剤、酸化防止剤、油性成分、紫外線吸収剤、界面活性剤、増粘剤、アルコール類、粉末成分、色材、水性成分、水、各種皮膚刺激剤等を必要に応じて適宜配合することができる。

【0009】 その他、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸等の金属封鎖剤、カフェイン、タンニン、ペラバミル、トラネキサム酸およびその誘導体、甘草抽出物、グラブリジン、火棘の果実の熱水抽出物、各種生薬、酢酸トコフェロール、グリチルリチン酸およびその誘導体またはその塩等の薬剤、ビタミンC、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、アスコルビン酸グルコシド、アルブチン、コウジ酸等の他の美白剤、グルコース、フルクトース、マンノース、ショ糖、トレハロース等の糖類なども適宜配合することができる。

【0010】 本発明の皮膚外用剤とは、例えば軟膏、クリーム、乳液、ローション、パック、浴用剤等、従来皮膚外用剤に用いるものであればいずれでもよく、剤型は特に問わない。

【0011】

【実施例】 次に実施例によって本発明をさらに詳細に説明する。尚、本発明はこれにより限定されるものではない

い。配合量は重量%である。実施例に先立ち、本発明の植物抽出物のメラニン抑制効果および美白効果に関する試験方法とその結果について説明する。

【0012】試験方法およびその結果

1. 試料の調製

コバイバ (Copaliba) の茎および枝部分50gを、室温で1週間エタノールに浸漬し、抽出液を濃縮し、エタノール抽出物11.5gを得た。この抽出物をDMSOに1%溶かし、この溶液を希釈して濃度を調整し、これを用いて以下の実験を行った。

【0013】2. 細胞培養法

マウス由来のB16メラノーマ培養細胞を使用した。10%FBSおよびチオフィリン (0.09mg/ml) を含むイーグルMEM培地中でCO₂インキュベーター (95%空気, 5%酸化炭素) 内、37℃の条件下で培養した。培養24時間後に試料溶液を終濃度 (抽出乾燥物換算濃度) で10⁻²~10⁻⁵重量%になるように添加し、さらに3日間培養を続け、以下の方法でメラニン生成量の視感判定を測定した。

【0014】3. メラニン量の視感測定

ウェルのプレートの蓋の上に拡散板を置き、倒立顕微鏡で細胞内のメラニン量を観察し、コバイバ抽出物を添加していない試料 (基準) の場合と比較した。その結果を表1に表示した。また、参考例として、すでにメラニン生成抑制作用のあることが知られているケイガイ (シソ*

(アルコール相)

95%エチルアルコール	55.0 重量%
ポリオキシエチレン (25モル) 硬化ヒマシ油エーテル	2.0
酸化防止剤・防腐剤	適量
香料	適量
薬剤 (表2記載)	
(水相)	
グリセリン	5.0
ヘキサメタリン酸ナトリウム	適量
イオン交換水	残余

<製法>水相、アルコール相をそれぞれ調製し、その後両者を混合して可溶化する。

【0018】【評価方法】使用後の淡色化効果を下記の判定基準に基づいて判定した。

<判定基準>

◎: 被験者のうち著効および有効の示す割合が80%以上の場合

○: 被験者のうち著効および有効の示す割合が50%~80%未満の場合

*科オドリコソウ亜科) 抽出物についても上記と同様の試験を行った。その結果を併せて表1に示す。また表中、毒性とあるのは、細胞毒性のあることを示す。

【0015】<判定基準>

○: 白 (メラニン量)

△: やや白 (メラニン量)

×: 基準 (メラニン量)

【0016】

【表1】

試験	メラニン生成視感評価			
濃度 (重量%)	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻²
コバイバ抽出物	×	×	×	○
ケイガイ抽出物	×	×	×	×

【0017】4. 美白効果試験

【試験方法】夏期の太陽光に4時間 (1日2時間で2日間) 晒された被験者40名の上腕内側部皮膚を対象として太陽光に晒された日の5日後より各試料を朝夕1回ずつ4週間塗布した。パネルを一群8名に分けて、5群とし下記に示す処方試験を行った。

△: 被験者のうち著効および有効の示す割合が30%~50%未満の場合

×: 被験者のうち著効および有効の示す割合が30%未満の場合

【0019】上記試験法記載の配合組成からなる試料を調製し、表2記載の薬剤を用いて美白効果を比較した。結果は表2に示す。

【0020】

【表2】

薬 剤	配合量 (重量%)	効 果
無添加	—	×
ハイドロキノン	1.0	△
コバイバ抽出物	0.1	○

5

6

コバイバ抽出物	1. 0	○
コバイバ抽出物	10. 0	●

【0021】なお、表2のコバイバ抽出物は、コバイバ (Copaiba) の全草をエタノール中で加熱還元した後、濾過、濃縮乾燥して得たものである。

【0022】表2より明らかな様に、太陽光に晒された後の効果はコバイバ抽出物を添加した方が過剰のメラニン色素の沈着を防ぎ、色黒になることを予防することが認められた。

【0023】実施例1 クリーム

(処方)

ステアリン酸	5. 0	重量%
ステアリルアルコール	4. 0	
イソプロピルミリステート	18. 0	
グリセリンモノステアリン酸エステル	3. 0	
プロピレングリコール	10. 0	*

実施例2 クリーム

(処方)

ステアリン酸	2. 0	重量%
ステアリルアルコール	7. 0	
水添ラノリン	2. 0	
スクワラン	5. 0	
2-オクチルデシルアルコール	6. 0	
ポリオキシエチレン (25モル) セチルアルコールエーテル	3. 0	
グリセリンモノステアリン酸エステル	2. 0	
プロピレングリコール	5. 0	
コバイバエタノール抽出物	0. 05	
亜硫酸水素ナトリウム	0. 03	
エチルパラベン	0. 3	
香料	適量	
イオン交換水	残余	

(製法) イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ (水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ (油相)。水相に油相を加え予備

*コバイバメタノール抽出物	0. 01
苛性カリ	0. 2
亜硫酸水素ナトリウム	0. 01
防腐剤	適量
香料	適量
イオン交換水	残余

10 (製法) イオン交換水にプロピレングリコールとコバイバメタノール抽出物と苛性カリを加え溶解し、加熱して70℃に保つ (水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ (油相)。水相に油相を徐々に加え、全部加え終わってからしばらくその温度に保ち反応を起こさせる。その後、ホモミキサーで均一に乳化し、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0024】

乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0025】

実施例3 クリーム

(処方)

固形パラフィン	5. 0	重量%
ミツロウ	10. 0	
ワセリン	15. 0	
流動パラフィン	41. 0	
グリセリンモノステアリン酸エステル	2. 0	
ポリオキシエチレン (20モル) ソルビタンモノラウリン酸エステル	2. 0	
石けん粉末	0. 1	
硼砂	0. 2	
コバイバアセトン抽出物	0. 05	
コバイバエタノール抽出物	0. 05	
亜硫酸水素ナトリウム	0. 03	
エチルパラベン	0. 3	
香料	適量	

イオン交換水

(製法) イオン交換水に石けん粉末と細砂を加え、加熱溶解して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相をかきまぜながら徐々に加え反応を行う。反応終了後、ホモミキサ*

実施例4 乳液

(処方)

ステアリン酸	2.5 重量%
セチルアルコール	1.5
ワセリン	5.0
流動パラフィン	10.0
ポリオキシエチレン(10モル)モノオレイン酸エステル	2.0
ポリエチレングリコール1500	3.0
トリエタノールアミン	1.0
カルボキシビニルポリマー	0.05
(商品名: カーボポール441, B.F. Goodrich Chemical company)	
コバイバ酢酸エチルエステル抽出物	0.01
亜硫酸水素ナトリウム	0.01
エチルパラベン	0.3
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法) 少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解する(A相)。残りのイオン交換水にポリエチレングリコール1500とトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して70℃に保つ(水相)。他の成分を混※

実施例5 乳液

(処方)

マイクロクリスタリンワックス	1.0 重量%
密ロウ	2.0
ラノリン	20.0
流動パラフィン	10.0
スクワラン	5.0
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	4.0
ポリオキシエチレン(20モル)ソルビタンモノオレイン酸エステル	1.0
プロピレングリコール	7.0
コバイバアセトン抽出物	10.0
亜硫酸水素ナトリウム	0.01
エチルパラベン	0.3
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法) イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保つ(油相)。油相をかきまぜながら

実施例6 ゼリー

(処方)

95%エチルアルコール	10.0 重量%
ジプロピレングリコール	15.0
ポリオキシエチレン(50モル)オレイルアルコールエーテル	2.0
カルボキシビニルポリマー	1.0
(商品名: カーボポール440, B.F. Goodrich Chemical company)	

残余

*一で均一に乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0026】

※合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、A相を加えホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0027】

【0028】

9

10

苛性ソーダ	0.15
Ｌ－アルギニン	0.1
コバイバ50%エタノール水溶液抽出物	7.0
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンスルホン酸ナトリウム	0.05
エチレンジアミンテトラアセテート・3ナトリウム・2水	0.05
メチルパラベン	0.2
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法) イオン交換水にカーボール940を均一に溶かし、一方、95%エタノールにコバイバ50%エタノール水溶液抽出物、ポリオキシエチレン(50モル)オレイルアルコールエーテルを溶解し、水相に添加する。*

*次いで、その他の成分を加えたのち苛性ソーダ、Ｌ－アルギニンで中和させ増粘する。
【0029】

実施例7 美容液

(処方)

(A相)

エチルアルコール(95%)	10.0 重量%
ポリオキシエチレン(20モル)オクチルドデカノール	1.0
バントデニールエチルエーテル	0.1
コバイバメタノール抽出物	1.5
メチルパラベン	0.15

(B相)

水酸化カリウム	0.1
---------	-----

(C相)

グリセリン	5.0
ジプロピレングリコール	10.0
亜硫酸水素ナトリウム	0.03
カルボキシビニルポリマー	0.2

(商品名:カーボール940, B.F. Goodrich Chemical company)

精製水

残余

(製法) A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA相を加えて可溶化する。次いでB相を加えたのち充填を行う。

【0030】実施例8 バック

(処方)

(A相)

ジプロピレングリコール	5.0 重量%
ポリオキシエチレン(60モル)硬化ヒマシ油	5.0

(B相)

コバイバメタノール抽出物	0.01
--------------	------

オリブ油	5.0
------	-----

酢酸トコフェロール	0.2
-----------	-----

エチルパラベン	0.2
---------	-----

香料	0.2
----	-----

(C相)

亜硫酸水素ナトリウム	0.03
------------	------

ポリビニルアルコール	13.0
------------	------

(ケン化度90、重合度2,000)

エタノール	7.0
-------	-----

精製水

残余

(製法) A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A相にB相を加えて可溶化する。次いでこれをC相に加えたのち充填を行う。

【0031】実施例9 固形ファンデーション

(処方)

タルク	43.1 重量%
カオリン	15.0
セリサイト	10.0
亜鉛華	7.0
二酸化チタン	3.8
黄色酸化鉄	2.9
黒色酸化鉄	0.2
スクワラン	8.0
イソステアリン酸	4.0
モノオレイン酸POEソルビタン	3.0
オクタン酸イソセチル	2.0
コバイバエタノール抽出物	1.0
防腐剤	適量
香料	適量

(製法) タルク～黒色酸化鉄の粉末成分をブレンダーで十分混合し、これにスクワラン～オクタン酸イソセチルの油性成分、コバイバエタノール抽出物、防腐剤、香料

を加え良く混練した後、容器に充填、成型する。

* * [0032]

実施例10 乳化型ファンデーション (クリームタイプ)

(処方)

(粉体部)

二酸化チタン	10.3	重量%
セリサイト	5.4	
カオリン	3.0	
黄色酸化鉄	0.8	
ベンガラ	0.3	
黒色酸化鉄	0.2	

(油相)

デカメチルシクロペンタシロキサン	11.5
流動パラフィン	4.5
ポリオキシエチレン変性ジメチルポリシロキサン	4.0

(水相)

精製水	50.0
1, 3-ブチレングルコール	4.5
コバイバエタノール抽出物	1.5
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	3.0
防腐剤	適量
香料	適量

(製法) 水相を加熱攪拌後、十分に混合粉砕した粉体部を添加してホモミキサー処理する。更に加熱混合した油相を加えてホモミキサー処理した後、攪拌しながら香料を添加して室温まで冷却する。

[0033]

【発明の効果】以上説明したように、本発明の皮膚外用剤は、メラニン生成抑制作用を有しており、日焼け後の色素沈着・しみ・そばかす・肝斑等の淡色化、美白に優れた効果を有すると共に、安全性にも優れた皮膚外用剤である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶

A61K 35/78

識別記号 庁内整理番号

ADA C 8217-4C

F I

技術表示箇所

(72)発明者 長沼 雅子

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株
式会社資生堂第一リサーチセンター内

(72)発明者 福田 實

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株
式会社資生堂第一リサーチセンター内